

# Trasplante de progenitores hematopoyéticos en enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Situación actual

Alicia García López<sup>a</sup>, Ildefonso Espigado Tocino<sup>b</sup> y Natalia Cid Boza<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

<sup>b</sup>Sección de Reumatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

La práctica del trasplante de células progenitoras para las enfermedades autoinmunitarias severas refractarias a terapia convencional parte de dos descubrimientos: los excelentes resultados de los experimentos animales, y las observaciones descubiertas en humanos con enfermedades coincidentes. Los datos de los estudios experimentales y en fase temprana I-II en algunos pacientes altamente seleccionados sugieren que la quimioterapia a dosis elevadas seguidas por trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH) puede detener la progresión de enfermedades autoinmunitarias (EAI) severas con un aceptable riesgo/beneficio. En este artículo revisamos los ensayos en fase II-III prospectivos, multicéntricos, aleatorizados en diferentes EAI. Por otra parte, el trasplante alogénico de células progenitoras para EAI está siendo cautelosamente explorado en protocolos actuales.

**Palabras clave:** Trasplante. Células progenitoras. Enfermedades autoinmunitarias.

## Hematopoietic stem cell transplantation in systemic autoimmune diseases. State of the art

The use of stem cell transplantation for severe autoimmune diseases refractory to conventional therapy arose from two discoveries: the excellent results of animal experiments, and serendipitous observations in human coincidental diseases. Experimental data and early phase I-II trials in highly selected patients suggest that high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation can arrest progression of severe autoimmune diseases with an acceptable risk/benefit ratio. The present article reviews the phase II-III prospective, multicenter, randomized trials that have been performed in distinct autoimmune

diseases. In addition, allogeneic stem cell transplantation for autoimmune diseases is being cautiously explored in current protocols.

**Key words:** Transplantation. Stem cell. Autoimmune diseases.

En 1998 se demostró la posibilidad de obtener células madre pluripotentes a partir de la capa celular de la masa interna del blastocito humano. Numerosos estudios posteriores han mostrado su gran capacidad proliferativa y diferenciadora y sus potenciales aplicaciones en el tratamiento de enfermedades humanas como la enfermedad de Parkinson, la diabetes o afecciones cardíacas<sup>1</sup>. El trasplante de células madre procedentes de la médula ósea (hematopoyéticas) se ha venido usando en clínica humana para el tratamiento de enfermedades malignas y no malignas hematológicas y no hematológicas desde hace más de 40 años. Estudios recientes han demostrado que además de sus conocidas propiedades de proliferación y diferenciación *in vivo* e *in vitro*, poseen la transdiferenciación, es decir la capacidad de diferenciarse en tejidos procedentes de capas embrionarias (ectodermo y endodermo) distintas de la propia (mesodermo). Esta capacidad de transdiferenciación no parece ser exclusiva de la célula madre hematopoyética. Las enfermedades autoinmunes (EAI) son muy prevalentes y causan morbilidad, gasto sanitario y mortalidad considerables. El tratamiento de determinados enfermos con EAI grave y refractaria a las terapéuticas convencionales no siempre es satisfactorio. En los últimos años diversas experiencias en modelos preclínicos animales y algunas observaciones clínicas en humanos<sup>2</sup>, sugieren que ciertas EAI pueden originarse como consecuencia de desórdenes funcionales de las células madre o (progenitoras) hematopoyéticas (CPH) pluripotentes; la pérdida de autotolerancia es uno de los mecanismos patogénicos básicos<sup>3</sup>. Por ello, la remisión sostenida de una EAI requeriría la inducción de tolerancia a los autoantígenos, situación que podría ser obtenida mediante un trasplante hematopoyético.

Correspondencia: A. García López.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío.  
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.  
Correo electrónico: sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 21-6-2005 y aceptado el 7-2-2006.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento de terapia celular que pretende la sustitución de un sistema hematopoyético previamente alterado por otro sano capaz de reconstituir una linfopoyesis normal a largo plazo. Las CPH obtenidas de médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical pueden proceder del mismo paciente (trasplante autólogo) o de un donante familiar o no emparentado histocompatible (trasplante alogénico). La mayoría de los trasplantes en pacientes con EAI se realizaron con progenitores de sangre periférica. Estos progenitores se obtienen habitualmente con facilidad y en grandes cantidades tras su movilización de la médula ósea con factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), pueden ser manipulados mediante diversos y efectivos métodos de depleción linfóide y permiten una reconstitución hematopoyética más rápida que los de la médula ósea<sup>4</sup>.

Los primeros TPH exitosos se realizaron en 1968 en 3 niños con inmunodeficiencias congénitas y desde entonces miles de pacientes han recibido este tratamiento; se estima que su número es de alrededor de 50.000 en todo el mundo, con una tasa de crecimiento anual de 10-15%<sup>5</sup>. En 1995 el Grupo Europeo de Trasplante Hematopoyético (European Group for Blood and Marrow Transplantation, (EBMT) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) evaluaron la posible utilidad terapéutica de la inmunoblación seguida de trasplante de CPH en el tratamiento de las EAI severas resistentes a tratamientos convencionales y posteriormente desarrollaron guías para el diseño de estudios piloto<sup>6</sup>. Se ha establecido también un registro europeo: ABMTR (Autologous Blood and Marrow Transplant Registry) que ha permitido la obtención estandarizada de los datos. Desde sus comienzos, en este grupo de trabajo se fomentó la participación de especialistas en medicina de trasplante, reumatología, inmunología, neurología y pediatría. En EE.UU. también se han llevado a cabo estudios cooperativos de forma similar: CBMTG (Canadian Blood and Marrow Transplant Group) y ASBMT (American Society Blood and Marrow Transplant Group). Más recientemente se ha realizado un esfuerzo internacional (IBMTR/ABMTR: International Blood and Marrow Transplantation/Autologous Blood and Marrow Transplantation) que ha permitido reunir un cuerpo de información suficiente para fundamentar el desarrollo de ensayos clínicos prospectivos.

Las EAI tratadas mediante inmunoblación seguida de autotrasplante de progenitores hemopoyéticos son potencialmente numerosas y las afecciones tratadas con este procedimiento, múltiples. Burt<sup>7</sup> ha comunicado sus resultados en 100 pacientes con diversas enfermedades autoinmunitarias; de éstos, 7 fallecieron. El autor atribuye la baja mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) a la selección de los pacientes y a regímenes muy inmunosupresores pero no mieloablativos. La ma-

yor experiencia acumulada hasta la actualidad es en la esclerosis sistémica (ES), esclerosis múltiple (EM) y artritis reumatoide (AR); la seguridad fue el objetivo principal de los estudios en fase I/II y una preocupación fundamental en el diseño de los ensayos clínicos<sup>8</sup>. Debido a los recientes avances producidos en la AR tratada con anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF)<sup>9</sup>, así como a las nuevas directrices en los factores pronósticos en la ES<sup>10</sup> se ha enfatizado la necesidad de una muy cuidadosa selección de los pacientes con una previsible morbilidad elevada por su enfermedad y con alta probabilidad de progresión o persistencia de ésta, pero sin daño orgánico irreversible que haga inviable un trasplante seguro. En el año 2001 se publicaron los resultados de 70 pacientes diagnosticados de AR tratados con TPH autólogo (TPHA)<sup>11</sup>. Hubo respuesta positiva en la mayoría (> 90%) y recidiva en un 50%, probablemente debida a un acondicionamiento "poco inmunosupresor". La MRT fue del 1,4%. Posteriormente y en conjunción con los datos del ABMTR, se analizó a 76 enfermos (3 fueron movilizados pero no trasplantados) procedentes de 15 centros<sup>12</sup>. En este estudio, la mayoría de los pacientes presentó actividad inflamatoria persistente o recurrente a los 6 meses de seguimiento. La respuesta se relacionó significativamente con la seronegatividad ( $p = 0,02$ ) pero no con la duración de la enfermedad, el número de DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drug), la presencia de HLA-DR4 o linfocitos del injerto. El ensayo clínico en fase III para la AR se denomina ASTIRA Trial (Autologous Stem Cell Transplantation International Rheumatoid Arthritis) y la inclusión de pacientes requiere: *a*) haber realizado tratamiento durante 3 meses con 3 DMARD o más (incluido metotrexato y una combinación) y que el tratamiento con anti-TNF haya fracasado; *b*) que la AR tenga una evolución de más de 2 y menos de 10 años, y *c*) que la enfermedad sea progresiva, destructiva y seropositiva. Todos los pacientes se movilizan con ciclofosfamida (CF) 4 g/m<sup>2</sup> y G-CSF, y se aleatorizan para recibir TPH con acondicionamiento de CF 200 mg/m<sup>2</sup> o continuar con "el mejor" tratamiento de mantenimiento disponible (grupo control). El objetivo primario es el número de enfermos que 6 meses después de haber sido trasplantados responden a fármacos a los que antes eran resistentes. Este planteamiento asume que con este tratamiento inmunoblato, la AR no se curaría pero sería más fácilmente controlada con terapias convencionales tras el TPH. En la actualidad, este estudio puede cerrarse debido a la lenta inclusión de pacientes a causa del uso de las terapias biológicas.

Desde 1997 el TPHA se ha realizado en más de 50 niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) refractaria, en su mayoría con forma sistémica de la enfermedad, aunque sólo 43 se han registrado en el EBMT. De Kleer et al<sup>13</sup> comunica 34 pacientes (7 de los cuales habían sido tratados previamente con anti-TNF) seguidos durante

12-60 meses. Proceden en gran parte de 2 centros holandeses y se les ha aplicado tratamiento de acondicionamiento con CF 200 mg/kg de peso, irradiación corporal total (TBI) 4 Gy y ATG; 18 de 34 (53%) pacientes experimentaron una remisión completa, 6 (18%) presentaron remisiones parciales, 7 fueron resistentes (21%), 3 pacientes (9%) fallecieron por síndrome de activación macrofágica (SAF) que pudo estar relacionado con infección intercurrente o con actividad sistémica no controlada y 2 (6%) de mortalidad relacionada con la enfermedad.

El SAF consiste en una complicación en cualquier momento en la evolución de ciertas enfermedades sistémicas de origen autoinmunitario, en especial la AIJ de inicio sistémico. Se define como un cuadro clínico agudo y grave de insuficiencia hepática, coagulopatía de consumo y encefalopatía asociada a la presencia inconstante en médula ósea de macrófagos activados con signos de hemofagocitosis. Posteriormente se modificó los protocolos según la actividad sistémica, añadiendo metilprednisolona por vía intravenosa antes del trasplante. Desde esta modificación, no se produjo ninguna muerte. Está en fase de planificación un ensayo prospectivo aleatorizado, ASTIJA Trial (Autologous Stem Cell International Idiopathic Juvenil Arthritis) que usa un régimen de tratamiento sin irradiación.

En la ES es fundamental la selección de pacientes de forma que, aunque el pronóstico sea malo, no exista daño orgánico severo. Así la presión pulmonar arterial debe ser < 50 mmHg. y la fracción de eyección ventricular izquierda > 45%<sup>14</sup>. Recientemente se ha comunicado la experiencia francesa en la ES refractaria en un ensayo en fase I-II (ISAMAIR) en 12 pacientes (11 tratados con TPH de sangre periférica y uno de médula ósea). Uno murió de MRT. Después de 10 meses<sup>1-26</sup>, 8 de 11 enfermos mostraron una respuesta mayor o parcial<sup>15</sup>. En el año 2004 se han publicado<sup>16</sup> los resultados del registro EBMT/EULAR en 57 pacientes (1996-2002). Los procedimientos utilizados fueron muy variados: G-CSF con o sin CF para la movilización de progenitores hematopoyéticos; acondicionamiento con CF o ATG con o sin TBI, CF más fármacos inmunosupresores, quimioterapia combinada BEAM (BCNU, ectopósido, arabinosido-C y melfalan) más ATG, TPHA con o sin selección CD34<sup>+</sup> del injerto. La puntuación de la piel mejoró a los 6 (n = 37 pacientes), 12 (n = 30), 24 (n = 19) y 36 (n = 10) meses después del TPH (p < 0,005). En el seguimiento de 22,9 meses (4,5-81,1) hubo una respuesta parcial (n = 32) o completa (n = 14) en el 92% y no hubo respuesta en el 8% (n = 4) de 50 casos observados. El 35% de estos enfermos recayó en los 10 meses siguientes (2,2-48,7). La MRT fue del 8,7% (n = 5/57) y la relacionada con la progresión de la enfermedad fue del 14% (n=8/57). La tasa total de mortalidad fue del 23% (n = 13/57). El ensayo clínico en fase III para la ES se llama ASTIS

Trial (Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma; www.astistrial.com), y fue aprobado por los comités éticos de 25 centros de 10 países europeos que hasta octubre del 2004 han aleatorizado a 41 pacientes: 18 a dosis elevadas de inmunoblación seguido de TPHA y 23 a pulsos de CF. Todos ellos con afección extensa de piel, cardíaca, pulmonar o renal. La movilización se hace con CF (4 g/m<sup>2</sup>) y el acondicionamiento con 200 mg/m<sup>2</sup> de CF y 7,5 mg/kg de ATG ; se realiza una selección CD34<sup>+</sup> del producto a infundir. El objetivo primario es comparar la supervivencia y la prevención de la disfunción orgánica mayor (cardíaca, pulmonar o fracaso renal). A finales de 2004, en el segundo análisis interino de seguridad la MRT ha sido = 0. Las dosis elevadas de inmunosupresores seguidas de TPHA es una terapéutica bien fundamentada en la literatura médica<sup>17,18</sup>. En EE.UU. el SCOT Trial (Scleroderma: Cyclophosphamide or Trasplantation) está en fase de inclusión de pacientes; aleatorizará a 226 pacientes a recibir pulsos de CF frente a movilización con G-CSF, selección CD34<sup>+</sup> y acondicionamiento con TBI, CF y ATG. Se trata de un estudio intervencionista y abierto sobre seguridad/eficacia. El objetivo primario es la supervivencia sin daño orgánico significativo. Respecto de la EM, se ha trasplantado a 650 enfermos en ensayos en fase I y II. Existe cierta dificultad en distinguir entre las formas recidivante-remitente y la forma progresiva y también en determinar cuándo ocurre la transición<sup>19</sup>, por lo que este procedimiento puede no ser de ayuda en la forma tardía de la enfermedad. Por ello, los candidatos para el trasplante deben ser pacientes jóvenes con enfermedad rápidamente progresiva, baja EDSS (Expanded Disability Status Scale) y cambios inflamatorios en el Sistema Nervioso Central (SNC). El ASTIMS Trial (Autologous Stem Cell Transplantation International Multiple Sclerosis; www.astims.org) es un ensayo prospectivo, comparativo, aleatorizado, simple ciego, activo actualmente, que compara dosis elevadas de inmunoblación con BEAM y TPHA frente a mitoxantrona mensual (20 mg por vía intravenosa cada mes y 1 g de metilprednisolona durante 6 meses); la variable principal de medición es la reducción de la progresión de la discapacidad a los 3 años, y las secundarias, la seguridad y el descenso de la mortalidad. Se puede proponer el cese del estudio si la toxicidad excede un 5%; la MRT alcanza un 5% o la progresión clínica excede un 30%. Tanto para la ES como para la EM se ha elaborado un documento de consenso sobre la toxicidad cardíaca antes y durante el trasplante<sup>20</sup>.

En cuanto al lupus eritematoso sistémico (LES), 55 pacientes están registrados en la EBMT/EULAR. Son pacientes muy heterogéneos en cuanto al procedimiento y dosis, la mayoría con afectación del SNC y renal. El 66% entra en remisión inicial (SLEDAI < 3); del resto, un tercio retornó a su actividad<sup>21</sup>. El ensayo clínico en fase III para el LES o ASTIL Trial (Autologous Stem

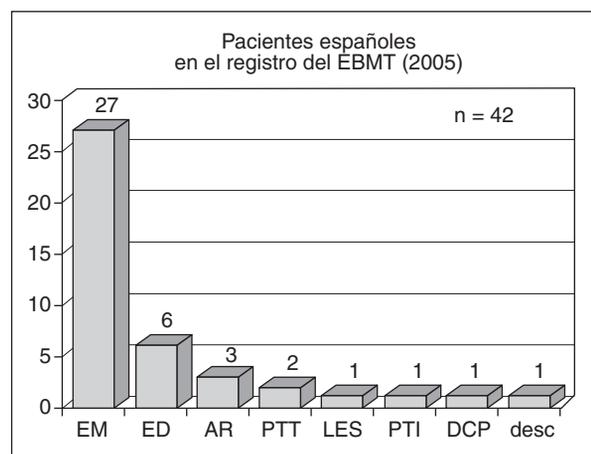
Cell Transplantation International Lupus) está en fase de preparación. El objetivo es aleatorizar a los enfermos a trasplante con o sin terapia de mantenimiento (se ha propuesto mofetil micofenolato). El ensayo americano<sup>7</sup> comenzado en el LES en fase III consta de un brazo de investigación que incorpora un régimen preparatorio del brazo de trasplante que consiste en la movilización con CF seguido de CF/ATG y MESNA con irrigación de vejiga por 3 vías. El brazo control también es de investigación en el sentido de que no se ha utilizado como tratamiento en el LES refractario y se trata de un tratamiento durante 6 meses consecutivos con CF seguido de CF trimestral durante 1 año o la terapia más apropiada para las manifestaciones de la enfermedad.

En una publicación reciente<sup>22</sup> se evalúa, de forma retrospectiva, la toxicidad y respuesta a la enfermedad en 473 pacientes con EAI severa de 110 centros de 21 países de Europa y Australia tratados con PTHA. El análisis de los datos se hizo desde 1995 hasta el 31 de octubre de 2003 con un seguimiento de 20 meses (1-81). Se valoraron la supervivencia, MRT, la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad. El número de pacientes mayor fue para EM (150), ES (71), AR (70), LES (62), AIJ (51) y trombocitopenia inmune (10).

La supervivencia estuvo influida por la enfermedad ( $p < 0,005$ ), y fue más elevada en la AR y más baja en la ES, el LES y en las citopenias; 420 enfermos estaban vivos (el 89%;  $86 \pm 4\%$  a los 3 años), 53 (11%) habían muerto por MRT ( $N = 31$ ;  $7 \pm 3\%$  a los 3 años) y por progresión de la enfermedad ( $N = 22$ ;  $9 \pm 4$  a los 3 años). Esto último podría reflejar la severidad de los pacientes seleccionados. La MRT se relacionó, junto a otros factores, con la intensidad del acondicionamiento  $3 \pm 3\%$  (riesgo relativo [RR] = 1) en los de baja intensidad y  $14 \pm 9\%$  en alta intensidad (RR = 4,77, rango 1,02-22,1). De 370 pacientes, 299 (81%) eran evaluables para la respuesta y mostraron respuesta sostenida al tratamiento 213 (71% de respondedores). La respuesta estuvo asociada a la enfermedad ( $p < 0,001$ ); fue también mejor en los enfermos que recibieron CF durante la movilización: RR = 3,28 (1,57-6,83) y peor con el incremento de la edad ( $> 40$  años, RR = 0,29 [0,11-0,82]). La progresión de la enfermedad se asoció a la enfermedad ( $p > 0,001$ ) y la intensidad del acondicionamiento (alta intensidad RR = 1; intermedia RR = 1,81 [0,96-3,42]; baja intensidad RR = 2,34 [1,074-5,11]).

## Experiencia española

Hace 3 años se comunicaron los 28 primeros enfermos trasplantados en nuestro país en EAI<sup>23</sup>. En el hospital Universitario Virgen del Rocío se realizó el primer trasplante en AR<sup>24</sup>. La supervivencia fue del 90% (seguimiento de 10 meses) y la MRT de 3,5%. En la figura 1 se muestra la afección de los 42 pacientes trasplan-



**Figura 1.** Pacientes españoles en el registro del EBMT (2005). EM: esclerosis múltiple; ED: esclerodermia; AR: artritis reumatoide; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; LES: lupus eritematoso sistémico; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; DCP: polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica; Desc: desconocido.

tados hasta el año 2005 y que figuran en el registro EBMT.

## Nuevas indicaciones de trasplante en EAI

La enfermedad de Crohn es una enfermedad intestinal inflamatoria mediada inmunológicamente. En un estudio en fase I se ha tratado a 12 pacientes con TPHA de sangre periférica<sup>25</sup>. Fueron movilizados con CF y G-CSF con selección CD34<sup>+</sup>. El acondicionamiento se hizo con CF y ATG. Once entraron en remisión sostenida sin tratamiento después de un seguimiento de 18,5 meses (7-37). Sólo un enfermo desarrolló recurrencia de su enfermedad 15 meses después. El ASTICS Trial (Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn's syndrome) se ha iniciado consensuado por un panel de expertos. Los pacientes se movilizan con CF y se aleatorizan a trasplante ("temprano") o al mejor tratamiento disponible durante un año con la opción de trasplante al final del mismo ("tardío").

En la División de Inmunoterapia de la Universidad de Northwestern en Chicago<sup>7</sup> se trataron mediante TPHA enfermedades bullosas de la piel y vasculitis, así como enfermedad de Behçet neurovascular y Sjögren neurovascular, miastenia gravis (un paciente dependiente de ventilación) y el primer caso de pénfigo foliáceo<sup>26</sup> y están en desarrollo múltiples protocolos, incluidas la polimiositis, la sarcoidosis y el asma (asma fatal inmediata), así como la enfermedad renal aloinmunizada. En Londres (Guy's Hospital, Drs. Hughes y Kazmi) está en fase de inicio un ensayo en fase I/II para el tratamiento de los casos severos de polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas.

## Otras líneas de investigación y tratamiento

El estudio de la reconstitución inmunitaria pretende conseguir un mejor conocimiento de la inmunopatología de las EAI trasplantadas<sup>27,28</sup>. Recientemente ha surgido una iniciativa internacional para reunir y compartir datos. Hasta ahora son anecdóticos y no se ha identificado un patrón celular inmunitario fenotípico que pueda predecir una remisión o un rebrote.

El tradicional TPH alogénico (TPH-ALO) en que el paciente recibe un régimen acondicionante mieloablativo (quimioterapia y/o irradiación) conlleva una elevada mortalidad (15%) y un elevado índice de complicaciones, fundamentalmente la enfermedad injerto contra huésped (30-50%), hechos que tradicionalmente han limitado su uso en el tratamiento de las EAI<sup>29</sup>. El fundamento de este procedimiento es que los linfocitos del donante pueden eliminar células hematopoyéticas e inmunitarias patológicas del huésped, resultando un verdadero "quimerismo", fenómeno que en las enfermedades autoinmunitarias se denomina injerto frente a autoinmunidad<sup>30</sup>. Con menos frecuencia que el TPH (27 enfermos), el TPH-ALO (9 enfermos) se ha utilizado en diversas citopenias autoinmunitarias<sup>31</sup>. Nash<sup>32</sup> comunica su primera experiencia con esta modalidad de tratamiento en los primeros dos pacientes con ES que está siendo continuada en un grupo de pacientes más amplio. Los TPH-ALO no mieloablativos<sup>33</sup>, también llamados "minitrasplantes", tienen como objeto aumentar la efectividad del procedimiento (en la EM existe un ensayo clínico en fase I/II aprobado y financiado por agencias gubernamentales americanas). En la AR se ha comunicado<sup>34</sup> el primer TPH-ALO no mieloablativo en una paciente de 52 años con una forma refractaria de enfermedad (38 articulaciones afectadas y 24 hinchadas). Fue tratada con fludarabina, CAMPATH-1H y selección CD34<sup>+</sup>. El donante fue la hermana con igual HLA y factor reumatoide negativo. Permanece en remisión sin medicaciones inmunomoduladoras o inmunosupresoras.

Por último, otros planteamientos potenciales<sup>35</sup> incluyen: a) análisis efectivos para predecir el desenlace por medición de los clones autoinmunitarios resurgentes o por tecnologías basadas en la genómica y proteómica para detectar tempranamente la recurrencia de la enfermedad que podrían ser válidos sin la necesidad de ensayos aleatorizados a largo plazo, y b) la introducción de transgenes terapéuticos en las células trasplantadas, hecho que podría incrementar la efectividad de los trasplantes de células progenitoras aunque la complejidad de los ensayos con terapia génica puede retrasar su aplicabilidad clínica.

## Bibliografía

1. Mayhall EA, Paffett-Lugassy N, Zon LI. The clinical potential of stem cells. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16:713-20.
2. Sullivan KM, Furst DE. The evolving role of blood and marrow transplantation for the treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol.* 1997;24:1-4.
3. Ikehara S, Kawamura M, Takao F, et al. Organ-specific and systemic autoimmune diseases in originate from defects in haematopoietic stem cell. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:8341-4.
4. Snowden JA, Brooks PM, Biggs JC. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Br J Haematol.* 1997;99:9-22.
5. Goldman JM, Horowitz MM. The international bone marrow transplant registry. *Int J Hematol* 2002;76 Supl 1:393-7.
6. Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune diseases. A consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the European League against Rheumatism (EULAR). *Br J Rheumatol.* 1997;36: 390-2.
7. Burt RK. New indications in stem cell sources in transplantation for autoimmune disease Blood and Bone Marrow Transplantation. 2004;14:1-15.
8. Espigado I, Marín A, Rovira M, et al. Phase I/II trials of autologous peripheral blood stem cell transplantation in autoimmune diseases resistant to conventional therapy: preliminary results of the Spanish experience. *Transplant Proc.* 2003;35:742-3.
9. Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS. Advances in targeted therapies: TNF alpha blockade in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 1999;58 Supl 1:1-130.
10. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman A. Prediction of five year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2660-5.
11. Tyndall A, Passweg J, Gratwohl A. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:702-7.
12. Snowden JA, Passweg J, Moore JJ, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in severe rheumatoid arthritis: a report from the EBMT and ABMTR. *J Rheumatol.* 2004;31:482-8.
13. De Kleer IM, Brinkman DM, Forster A, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1318-26.
14. Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune diseases. A consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the European League against Rheumatism (EULAR). *Br J Rheumatol.* 1997;36:390-2.
15. Farge D, Marolleau JP, Zohar S, et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. *Br J Haematol.* 2002;119:726-39.
16. Farge D, Passweg J, Van Laar JM, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:974-81.
17. Furst DE, Nash R, Sullivan KM, Saccardi R, McSweeney. High dose immunotherapy with stem cell rescue in severe systemic sclerosis: an idea that is moving forward. *J Rheumatol.* 2004;31:2531-5.
18. Verburg RJ, Sont JK, Van Laar JM. Reduction of joint damage in severe Rheumatoid Arthritis by high-dose chemotherapy and autologous stem transplantation. *Arthritis Rheumatism.* 2005;52:421-4.
19. Burt RK, Cohen BA, Russell E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of intense immune suppression to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood.* 2003;102:2373-8.
20. Saccardi R, Tyndall A, Coghlan G, et al. Consensus statement concerning cardiotoxicity occurring during haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases, with special reference to systemic sclerosis and multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:877-81.
21. Tyndall A, Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases; results from phase I/II studies, prospective, randomized trials and future directions. *Clinical and Experimental Immunol.* 2005;141:1-9.
22. Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:869-79.
23. Espigado I, Rodríguez JM, Carreras E. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en enfermedades autoinmunes. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology.* 2002;24:103-8.
24. Espigado I, García López A, Valenzuela A, Fernández JM. Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en una paciente con artritis reumatoide. *Med Clin.* 2001;10:399.
25. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128:786-9.
26. Oyama Y, Parker ER, Brieve J, et al. High dose immunosupresion and autologous stem cell transplantation in refractory pemphigus foliaceus. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:1097-8.

27. Verburg R, Flierman R, Sont JK, et al. The outcome of intensive immunosuppression and autologous stem cell transplantation in patients with severe rheumatoid arthritis in association with the composition of synovial T cell infiltration. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1397-405.
28. Van Laar JM. Immune ablation and stem-cell therapy in autoimmune diseases. Immunological reconstitution after high-dose immunosuppression and haematopoietic stem-cell transplantation. *Arthritis Res.* 2000;2:270-5.
29. Gale RP, Reisner Y. Graft rejection and graft-versus-host disease: mirror images. *Lancet.* 1986;1:1468-70.
30. Oyama Y, Traynor AE, Barr W, Burt RK. Allogeneic stem cell transplantation for autoimmune diseases: nonmyeloablative conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:581-3.
31. Passweg JR, Rabusin M, Musso M, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia. *Br J Haematol.* 2004;125:749-55.
32. Nash RA. Allogeneic HSCT for autoimmune diseases: conventional conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:S77-S80.
33. Pavletic SZ. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2378-90.
34. Burt RK, Oyama Y, Verda L, et al. Induction of remission of severe and refractory rheumatoid arthritis by allogeneic mixed chimerism. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2466-70.
35. Brenner MK. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: limits and future potential. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2004;17:359-74.